

## **ANEXO I**

### **RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S), DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S)/TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

**Nota: Estos RCP, etiquetado y prospecto son los mismos que figuraban en el anexo a la Decisión de la Comisión sobre la remisión en virtud del Artículo 29 para medicamentos que contienen mesilato de doxazosina. El texto tenía validez en esa fecha.**

**Después de que la Comisión emita su Decisión, las autoridades competentes de los Estados miembros actualizarán la información sobre el producto cuando y como proceda. En consecuencia, dichos RCP, etiquetado y prospecto pueden no representar necesariamente el texto actual**

| <b><u>Estado miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>                                                                                                     | <b><u>Solicitante</u></b>                                                                                                                                     | <b><u>Nombre comercial:</u></b>               | <b><u>Dosis</u></b> | <b><u>Forma farmacéutica</u></b>           | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| Dinamarca                    | Winthrop Pharmaceuticals<br>UK Ltd 1 Onslow Street,<br>Guildford, Surrey GU1 4YS<br>United Kingdom<br>Tel: 00 44 (0) 1483 55 4831<br>Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831 |                                                                                                                                                               | Doxazosin<br>'Winthrop'                       | 4 mg                | Comprimidos de<br>liberación<br>prolongada | Oral                                |
| Alemania                     |                                                                                                                                                                  | Winthrop Arzneimittel<br>GmbH Industriestrasse 10<br>82256 Furstenfeldbruck<br>Alemania<br>Tel: 0049 (0) 81 41 3572<br>324<br>Fax: 0049 (0) 81 41 3572<br>329 | Doxazosin<br>Winthrop 4 mg<br>Retardtabletten | 4 mg                | Comprimidos de<br>liberación<br>prolongada | Oral                                |
| Hungría                      |                                                                                                                                                                  | Chinoin Pharmaceuticals<br>and Chemical Works Co<br>Ltd 1045 Budapest,<br>To utca 1-5 HUNGRÍA<br>Tel: 0036 1 505 0000<br>Fax: 0036 1 505 0005                 | Doxazosin<br>Winthrop 4mg<br>Tablets          | 4 mg                | Comprimidos de<br>liberación<br>prolongada | Oral                                |
| Polonia                      |                                                                                                                                                                  | Winthrop Medicaments 1-<br>13, Bd Romain Rolland,<br>75014, Paris Francia<br>Tel: 0033 (0) 1 57 63 33 33<br>Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30                       | DOXAWIN XL                                    | 4 mg                | Comprimidos de<br>liberación<br>prolongada | Oral                                |

| <b><u>Estado miembro</u></b> | <b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b> | <b><u>Solicitante</u></b>                                                                                                                            | <b><u>Nombre comercial:</u></b>                                      | <b><u>Dosis</u></b> | <b><u>Forma farmacéutica</u></b>     | <b><u>Vía de administración</u></b> |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Eslovaquia                   |                                                              | Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Paris Francia<br>Tel: 0033 (0) 1 57 63 33 33<br>Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30                     | Doxazosin<br>Winthrop XL 4 mg                                        | 4 mg                | Comprimidos de liberación prolongada | Oral                                |
| España                       |                                                              | Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Reino Unido<br>Tel: 00 44 (0) 1483 55 4831<br>Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831 | Doxazosina<br>WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG | 4 mg                | Comprimidos de liberación prolongada | Oral                                |
| Reino Unido                  |                                                              | Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Reino Unido                                                               | Slocinx XL 4mg Tablets                                               | 4 mg                | Comprimidos de liberación prolongada | Oral                                |

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN O RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE Doxazosin “Winthrop” 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados (véase el Anexo I)

El CHMP considera que ha quedado suficientemente probada la bioequivalencia tras la administración de una dosis única en dos estudios de bioequivalencia distintos (estudios 463/04 y 1995/04-05) y tras la administración de varias dosis (estudio 5208/02-3) según las directrices del CHMP. Las diferencias observadas en  $T_{\text{máx}}$  son modestas, y la  $C_{\text{máx}}$  de los comprimidos a ensayo no es mayor que la del comprimido innovador. No parece probable que estas diferencias se traduzcan en efectos adversos clínicamente relevantes. El producto ensayado ha demostrado una eficacia constante en dosis única en todos los estudios, y se han dado suficientes garantías de que los resultados en condiciones de equilibrio presentados son representativos de otros lotes. El estudio sobre la interacción con la ingesta de alimentos no se desarrolló siguiendo las directrices elaboradas por el CHMP. En cualquier caso, los resultados de este estudio indican que, cuando se los administra con ingesta concomitante de alimentos, no existen diferencias clínicas significativas entre ambos productos. Desde 2002 han salido al mercado más de 44 000 000 de comprimidos genéricos de esta formulación, y miles de personas se han pasado del producto de origen al producto genérico. Hasta el momento no se han comunicado efectos adversos potencialmente relacionados con una liberación más rápida de la doxazosina. La empresa se comprometió además a establecer un programa de vigilancia posterior a la comercialización.

En conclusión, ha quedado suficientemente demostrada su similitud esencial. Cualquier otra duda sobre la similitud esencial queda disipada con el compromiso del solicitante de establecer una vigilancia posterior a la comercialización. El CHMP considera que el producto no difiere significativamente del producto de origen en cuestiones de eficacia y seguridad.

### MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando que:

- la remisión tenía por objeto decidir si Doxazosin “Winthrop” 4 mg comprimidos de liberación prolongada difería significativamente del producto de origen en cuanto a la curva de liberación, con una posible mayor incidencia de reacciones adversas como mareo e hipotensión; si existían diferencias dignas de mención en la eficacia de los lotes sometidos a ensayo durante la fase de dosis única de los estudios 5208 y 1995 y si el solicitante no había seguido las directrices del CHMP al diseñar los estudios de bioequivalencia, especialmente en relación con el efecto que los alimentos pueden tener sobre la necesaria sensibilidad para detectar una diferencia entre productos;
- no parece probable que las potenciales diferencias observadas entre el producto de referencia y las versiones genéricas tengan influencia alguna sobre la información contenida en el Resumen de Características del Producto (RCP);
- el RCP, el etiquetado y el prospecto propuestos por el solicitante han sido evaluados basándose en la documentación presentada, el debate científico celebrado en el Comité y la nueva formulación del texto propuesta en la Directriz relativa a los RCP actualizada en octubre de 2005, así como en la última versión de las plantillas del Grupo de Revisión de la Calidad de los Documentos (QRD),

El CHMP recomienda que se concedan las autorizaciones de comercialización para Doxazosin “Winthrop” 4 mg comprimidos de liberación prolongada y nombres asociados (véase Anexo I), cuyo Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto figuran como Anexo III.

### **ANEXO III**

#### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1 DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas [ver Anexo I]

## **2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de doxazosina (como mesilato).

Para la lista completa, ver sección 6.1.

## **3 FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos, con la marca “DL” en una cara.

## **4 DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Hipertensión esencial.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas se pueden tomar con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos de liberación prolongada no se deberán masticar, partir ni triturar.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg de doxazosina cada 24 horas.

*Hipertensión esencial:*

Adultos: Generalmente, 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, la posología puede aumentarse a 8 mg de doxazosina una vez al día.

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas se puede emplear como un solo medicamento o asociado a otro medicamento, por ejemplo, un diurético tiazídico, un bloqueador de los receptores adrenérgicos beta, un calcioantagonista o un inhibidor de la ECA.

*Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática:*

Adultos: Generalmente, 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, la posología puede aumentarse a 8 mg de doxazosina una vez al día.

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas puede emplearse en los pacientes con hiperplasia prostática benigna que son hipertensos o normotensos, ya que los cambios de la tensión arterial en los pacientes normotensos son clínicamente significativos. En los pacientes hipertensos, ambas afecciones se tratan concomitantemente.

*Personas de edad avanzada:* La misma posología que para los adultos.

*Pacientes con disfunción renal:* Dado que no hay ningún cambio en las propiedades farmacocinéticas en la disfunción renal y como no hay signos de que la doxazosina en comprimidos de liberación prolongada agrave la disfunción renal existente, en estos pacientes se puede emplear la dosis habitual.

*Pacientes con disfunción hepática:* Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas deberá administrarse con especial precaución a los pacientes con pruebas clínicas

de disfunción hepática. Se carece de experiencia clínica en los pacientes con disfunción hepática grave; por lo tanto, no se recomienda el empleo de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada (ver sección 4.4).

*Niños y adolescentes:* No se recomienda el empleo de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas en los niños y en los adolescentes debido a la falta de experiencia clínica.

### 4.3 Contraindicaciones

- ☐ Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinazolininas (por ejemplo, prazosina, terazosina) o a cualquiera de los excipientes.
- ☐ Hiperplasia prostática benigna y congestión concomitante de las vías urinarias superiores, infecciones urinarias crónicas o litiasis vesical.
- ☐ Vejiga con sobreflujo, anuria o insuficiencia renal progresiva.
- ☐ Antecedentes de obstrucción esofágica o gastrointestinal, o disminución del diámetro de la luz del tubo digestivo.
- ☐ Lactancia.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *Pacientes con cardiopatías agudas:*

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas deberá administrarse con precaución a los pacientes con las siguientes cardiopatías agudas: edema pulmonar debido a estenosis aórtica o mitral, insuficiencia cardíaca con gasto elevado, insuficiencia cardíaca debida a embolia pulmonar o derrame pericárdico, e insuficiencia cardíaca ventricular izquierda con presión baja de llenado.

En los pacientes hipertensos, con uno o más factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular, no deberá emplearse doxazosina en comprimidos de liberación prolongada como medicamento único para el tratamiento de primera línea de la hipertensión, debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

Al comenzar el tratamiento o al aumentar la dosis, se deberá vigilar al paciente para reducir al mínimo la posibilidad de efectos posturales, por ejemplo: hipotensión y síncope. En los pacientes tratados por hiperplasia prostática benigna y sin hipertensión, los cambios en la tensión arterial media son pequeños; sin embargo, se producen mareos y fatiga en el 10 al 20% de los pacientes, y edema y disnea en menos del 5%. Deberá tenerse especial cuidado con los pacientes hipotensos o en los pacientes con una disregulación ortostática conocida que toman doxazosina en comprimidos de liberación prolongada para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Se les deberá informar acerca del posible riesgo de lesiones y de las medidas de precaución para reducir al mínimo los síntomas ortostáticos.

#### *Pacientes con disfunción hepática:*

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas deberá administrarse con precaución en los pacientes con signos de disfunción hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Como no hay experiencia clínica con los pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el empleo en estos pacientes. Se recomienda precaución también cuando se administre la doxazosina en comprimidos de liberación prolongada concomitantemente con medicamentos que puedan afectar al metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina).

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas deberá emplearse con precaución a los pacientes con neuropatía autonómica diabética.

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas puede afectar a la actividad de la renina plasmática y la excreción urinaria de ácido vanililmandélico. Esto deberá tenerse en cuenta al interpretar los datos de laboratorio.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La doxazosina se fija en un grado importante a las proteínas plasmáticas (95%). Los datos *in vitro* en el plasma humano indican que la doxazosina no tiene ningún efecto en la fijación a las proteínas de la digoxina, la warfarina, la fenitoína o la indometacina. La doxazosina se ha administrado junto a diuréticos tiazídicos, furosemda, betabloqueantes, antibióticos, hipoglucemiantes orales, uricosúricos o anticoagulantes, sin presentar interacciones adversas con estos medicamentos. La doxazosina potencia el efecto reductor de la tensión arterial de otros hipotensores. Los antirreumáticos no esteroideos o los estrógenos pueden reducir el efecto hipotensor de la doxazosina. Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto hipotensor de la doxazosina; ésta puede reducir la tensión arterial y las reacciones vasculares a la dopamina, la efedrina, la epinefrina, el metaraminol, la metoxamina y la fenilefrina.

No se dispone de estudios acerca de las interacciones con fármacos que afectan al metabolismo hepático.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3). Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas está contraindicado durante la lactancia, ya que el medicamento se acumula en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3) y no hay información acerca de la excreción del medicamento en la leche humana. O bien, la lactancia materna debe interrumpirse, si el tratamiento con Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas es inevitable.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas tiene un efecto moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, especialmente al comienzo del tratamiento.

#### 4.8 Reacciones adversas

La aparición de reacciones adversas se debe principalmente a las propiedades farmacológicas del medicamento. La mayoría de las reacciones adversas son transitorias.

El perfil de las reacciones adversas en los ensayos clínicos con pacientes con hiperplasia prostática benigna corresponde al observado en la hipertensión.

Las reacciones adversas consideradas están, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento, según la siguiente enumeración por la clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $> 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $> 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

##### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Muy raras: Reducción de los eritrocitos, leucocitos y trombocitos

##### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Poco frecuentes: sed, hipopotasemia, gota

Raras: hipoglucemia

Muy raras: aumento de la urea en el suero.

##### *Trastornos psiquiátricos:*

Frecuentes: apatía

Poco frecuentes: pesadillas, amnesia, inestabilidad emocional

Raras: depresión, agitación

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: calambres musculares, fatiga, malestar, cefalea, somnolencia

Poco frecuentes: temblores, rigidez muscular

Raras: parestesia

*Trastornos oculares:*

Frecuentes: trastornos de la acomodación

Poco frecuentes: lagrimeo, fotofobia

Raras: visión borrosa

*Trastornos del oído y del laberinto:*

Poco frecuentes: tinnitus

*Trastornos cardíacos:*

Frecuentes: palpitaciones, dolor torácico

Poco frecuentes: arritmia, angina de pecho, bradicardia, taquicardia, infarto de miocardio

*Trastornos vasculares:*

Frecuentes: mareos, vértigo, edema, disregulación ortostática

Poco frecuentes: hipotensión postural, isquemia periférica, síncope

Raras: trastornos cerebrovasculares

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Frecuentes: disnea, rinitis

Poco frecuentes: epistaxis, broncoespasmos, tos, faringitis

Raras: edema de laringe

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: estreñimiento, dispepsia

Poco frecuentes: anorexia, aumento del apetito, trastornos del gusto

Raras: molestias abdominales, diarrea, vómitos

*Trastornos hepatobiliares:*

Raras: ictericia, aumento de los valores hepáticos

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Poco frecuentes: alopecia, edema de la cara / edema general

Raras: erupción cutánea, prurito, púrpura

*Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos:*

Poco frecuentes: dolor muscular, inflamación de las articulaciones / artralgia, debilidad muscular

*Trastornos renales y urinarios:*

Frecuentes: deseo frecuente de miccionar, aumento de la micción, retraso de la eyaculación

Poco frecuentes: incontinencia, trastornos de la micción, disuria

Raras: impotencia, priapismo

Muy raras: aumento de la creatinina sérica

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: rubor facial, fiebre / escalofríos, palidez

Raras: temperatura corporal baja en las personas de edad avanzada

#### *Precaución especial:*

Al comienzo del tratamiento pueden producirse hipotensión postural y, en casos raros, síncope, especialmente a dosis muy altas, pero también cuando el tratamiento se reinicia después de una interrupción.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

## **4.9 Sobredosis**

#### *Síntomas:*

Cefalea, mareos, pérdida de la consciencia, síncope, disnea, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia. Náuseas, vómitos. Posiblemente hipoglucemia, hipopotasemia.

#### *Tratamiento:*

Tratamiento sintomático. Control estrecho de la tensión arterial. Como la doxazosina se fija firmemente a las proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis de proteínas.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los adrenorreceptores alfa.

Código ATC: C02CA04

#### *Hipertensión:*

La administración de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas a pacientes hipertensos produce una reducción significativa de la tensión arterial a consecuencia de una disminución de la resistencia vascular sistémica. Se cree que el efecto se produce a consecuencia del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa 1 localizados en la vasculatura.

Con la administración una vez al día, se producen descensos importantes de la tensión arterial en todo el día y en las 24 horas siguientes a la administración. La mayoría de los pacientes son controlados con la dosis inicial de 4 mg de doxazosina. En los pacientes con hipertensión, la disminución de la tensión arterial durante el tratamiento con Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas fue similar en las posiciones sentado y de pie.

Los pacientes tratados con comprimidos de doxazosina de liberación inmediata contra la hipertensión se pueden trasladar a Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas y la dosis se puede ajustar hacia el aumento según se desee, mientras se mantienen el efecto y la tolerancia.

No se ha observado la habituación con el tratamiento prolongado con doxazosina. En casos raros se han observado un aumento de la actividad de la renina plasmática y taquicardia con el tratamiento durante períodos prolongados.

La doxazosina tiene un efecto beneficioso en los lípidos en la sangre, con un aumento importante del índice colesterol HDL/total (aproximadamente del 4 al 13% de los valores iniciales), y una disminución significativa de los glicéridos totales y del colesterol total. Se desconoce todavía la importancia clínica de estas observaciones.

Se ha comprobado que el tratamiento con doxazosina produce una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y aumento de la capacidad del activador del plasminógeno tisular. Se desconoce todavía la importancia clínica de estas observaciones. Además, la doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes con una alteración de la sensibilidad a la insulina; sin embargo, queda por determinar la importancia clínica de esta observación.

Se ha comprobado que la doxazosina está exenta de efectos adversos metabólicos y es adecuada para el tratamiento de los pacientes con afecciones coexistentes como el asma, la diabetes, la disfunción ventricular izquierda o la gota.

#### *Hiperplasia prostática:*

La administración de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas a los pacientes con hiperplasia de la próstata produce una mejoría significativa de las características urodinámicas y de los síntomas gracias a un bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa localizados en el estroma muscular, la cápsula y el cuello de la próstata.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia de la próstata son controlados con la dosis inicial.

Se ha demostrado que la doxazosina es un bloqueador eficaz de los adrenorreceptores alfa, del subtipo 1A, que constituyen más del 70% de los subtipos adrenérgicos en la próstata.

Dentro de los límites de la posología recomendada, Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas tiene sólo un efecto menor o ningún efecto sobre la tensión arterial en los pacientes con hiperplasia benigna de la próstata que son normotensos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### *Absorción:*

Después de la administración por vía oral de dosis terapéuticas, la doxazosina en los comprimidos de liberación prolongada en Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas son bien absorbidos; se alcanzan concentraciones máximas en la sangre gradualmente, 6 a 8 horas después de la administración del fármaco. Las concentraciones máximas en el plasma son aproximadamente un tercio de las obtenidas después de la misma dosis de los comprimidos de liberación inmediata de doxazosina. Sin embargo, las concentraciones mínimas a las 24 horas son similares. Las propiedades farmacocinéticas de los comprimidos de liberación prolongada en Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas llevan a una variación menor de las concentraciones plasmáticas. La razón máximo / mínimo de los comprimidos de acción prolongada de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas es inferior a la mitad que la de los comprimidos de liberación inmediata de doxazosina.

En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de la doxazosina de los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas en comparación con la forma de liberación inmediata fue del 54% a la dosis de 4 mg y del 59% a la dosis de 8 mg.

#### *Distribución:*

Aproximadamente el 98% de la doxazosina se fija a las proteínas en el plasma.

#### *Biotransformación:*

La doxazosina se metaboliza extensamente y < 5% del fármaco se excreta sin modificaciones. La doxazosina se metaboliza principalmente por O-desmetilación e hidroxilación.

#### *Eliminación:*

La eliminación plasmática es bifásica; la semivida de eliminación terminal es de 22 horas y, por lo tanto, proporciona la base para una dosificación una vez al día.

#### *Personas de edad avanzada:*

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en las personas de edad avanzada no han mostrado ninguna alteración significativa en comparación con los pacientes más jóvenes.

#### *Disfunción renal:*

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en los pacientes con disfunción renal tampoco mostraron ninguna alteración significativa en comparación con la de los pacientes con función renal normal.

#### *Disfunción hepática:*

Existen únicamente datos limitados acerca de los pacientes con disfunción hepática y sobre los efectos de medicamentos con un efecto conocido en el metabolismo hepático (p. ej., cimetidina). En un estudio clínico de 12 pacientes con disfunción hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina produjo un aumento del ADC del 43% y una disminución de la depuración oral de aproximadamente el 40%. El tratamiento con doxazosina en los pacientes con disfunción hepática deberá realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en conejas y ratas preñadas, a dosis diarias que dieron concentraciones plasmáticas de 4 a 10 veces la exposición humana ( $C_{\text{máx}}$  y ADC), respectivamente, no revelaron ninguna prueba de daño para el feto. Un esquema de dosificación de 82 (mg/kg)/día (8 veces la exposición humana) se asoció a una disminución de la supervivencia del feto.

Los estudios realizados en ratas en lactación que recibieron una dosis única por vía oral de doxazosina radiactiva dieron una acumulación en la leche materna con una concentración máxima de aproximadamente 20 veces superior a la concentración en el plasma materno. Se observó que la radiactividad atravesó la placenta después de la administración por vía oral de doxazosina marcada a ratas preñadas.

## **6 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido de polietileno  
Celulosa microcristalina  
Povidona  
 $\alpha$ -tocoferol  
Butilhidroxitolueno (E321)  
Sílice coloidal anhidro  
Esterilfumarato de sodio  
Copolímero de ácido metacrílico (Eudragir L30 D-55)  
Macrogol 1300-1600  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envase de blister PVC/PVDC/aluminio.

Tamaños del envase: 28, 30 y 100 comprimidos

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

### **7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[A rellenar en cada país]

### **8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[A rellenar en cada país]

### **9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

[A rellenar en cada país]

### **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

[A rellenar en cada país]

**ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTÓN****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

[Véase el anexo I - a completar en cada país]  
Doxazosina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de doxazosina (como mesilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos de liberación prolongada  
30 comprimidos de liberación prolongada  
100 comprimidos de liberación prolongada

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[A rellenar en cada país]

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[A rellenar en cada país]

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

[A rellenar en cada país]

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[A rellenar en cada país]

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b> |
|---------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>BLÍSTER</b> |
|----------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------------|

[Véase el anexo I - a completar en cada país]

Doxazosina

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

[A rellenar en cada país]

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

CAD

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE</b> |
|-----------------------------------------|

Lote

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

## **PROSPECTO**

## **PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

**[Ver el Anexo I - a rellenar en cada país]  
(Doxazosina)**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

**En este prospecto:**

1. Qué es Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas
3. Cómo tomar Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas
6. Información adicional

### **1 QUÉ ES DOXAZOSINA WINTHROP 4 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y DENOMINACIONES ASOCIADAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

La doxazosina pertenece a un grupo de medicamentos llamados alfabloqueantes y puede emplearse para el tratamiento de la hipertensión o de los síntomas causados por el aumento de tamaño de la próstata (en los hombres).

En los pacientes que toman Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas para tratar la hipertensión, la doxazosina actúa relajando los vasos sanguíneos, para que la sangre pase a través de ellos más fácilmente; esto ayuda a bajar la tensión arterial.

En los pacientes con un aumento de tamaño de la próstata, un efecto secundario frecuente es el paso deficiente o frecuente de la orina. Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas actúa relajando el músculo alrededor de la salida de la vejiga y de la glándula próstata, lo que permite que la orina pase con más facilidad.

### **2 ANTES DE TOMAR DOXAZOSINA WINTHROP 4 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y DENOMINACIONES ASOCIADAS**

**No tome Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas**

- Si ha sufrido alguna vez una reacción alérgica (por ejemplo, picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar) al principio activo, doxazosina, o a cualquiera de los otros ingredientes de Doxazosina Winthrop.
- Si sabe que es sensible a las quinazolininas (por ejemplo, prazosina, terazosina), que es la familia química de los medicamentos a los que pertenece la doxazosina.
- Si está lactando.
- Si sufre algún tipo de congestión o bloqueo de las vías urinarias, una infección de las vías urinarias o si tiene cálculos en la vejiga.
- Si sufre problemas renales, incontinencia por sobreflujo (no siente ganas de orinar) o anuria (su organismo no produce orina).
- Si padece o ha padecido alguna forma de obstrucción del tubo digestivo.

#### **Tenga especial cuidado con Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas**

- Si sufre alguna enfermedad cardíaca.
- Si sufre alguna enfermedad hepática.
- Si sufre neuropatía autonómica diabética, una enfermedad asociada a la diabetes, que afecta al sistema nervioso.

Antes de una intervención quirúrgica y de la anestesia (incluso en el dentista), deberá decirle al médico o dentista que toma Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas.

No se recomienda el empleo de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas en los niños y en los adolescentes, debido a la falta de experiencia clínica.

#### **Toma de otros medicamentos**

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Otro medicamento para reducir la tensión arterial.
- Analgésicos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE); por ejemplo, ibuprofeno.
- Medicamentos que contienen estrógenos.
- Medicamentos que contienen dopamina, metaraminol, metoxamina o adrenalina (epinefrina).
- Medicamentos para la tos y el resfriado, ya que pueden contener efedrina o fenilefrina.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Toma de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas con los alimentos y bebidas**

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas se pueden tomar con los alimentos o después de los mismos.

#### **Embarazo y lactancia**

No tome Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas si está embarazada o lactando. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas puede afectar a su capacidad para conducir o para utilizar maquinarias, especialmente cuando comience a tomar los comprimidos.

### **3 CÓMO TOMAR DOXAZOSINA WINTHROP 4 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y DENOMINACIONES ASOCIADAS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si

tiene dudas. La dosis habitual de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas es de un comprimido tomado como una dosis única cada día. Tal vez su médico desee aumentar la dosis a 8 mg al día. Esta es la dosis máxima de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas.

Los comprimidos deberán tragarse enteros. No los mastique ni los triture.

Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas se puede tomar a cualquier hora del día, con las comidas o después de las mismas. Elija una hora que le resulte cómoda y tome su comprimido a esta hora cada día. No cambie la dosis ni interrumpa la toma de los comprimidos a menos que haya consultado antes al médico.

**Si Vd. toma más Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas del que debiera:**

Si toma demasiados comprimidos a la vez, se puede sentir mal. Si toma demasiados comprimidos, informe inmediatamente al médico o acuda al servicios de urgencias del hospital más cercano.

**Si olvidó tomar Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas:**

No se preocupe. Si olvidó tomar el comprimido, deje de tomarlo completamente. Continúe con la siguiente dosis.

**Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas:**

Siga tomando sus comprimidos hasta que su médico le diga que interrumpa el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4 POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han informado los siguientes efectos adversos:

Entre los efectos adversos frecuentes, observados en más del 1% de los pacientes pero en menos de uno de cada diez, se cuentan la apatía, calambres musculares, cansancio, sensación general de malestar o debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, problemas para enfocar la vista, palpitaciones, dolor torácico, mareos, vértigo, hinchazón, desvanecimientos o mareos al levantarse de estar sentado o acostado (disregulación ortostática), dificultad para respirar, secreción nasal (rinitis), estreñimiento, indigestión, aumento de las ganas o de la necesidad de orinar y retraso de la eyaculación, y debilidad (astenia).

Entre los efectos adversos poco frecuentes, observados en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos del 1% de los pacientes, se cuentan las concentraciones bajas de potasio en la sangre, gota, aumento de la sed, pesadillas, amnesia, inestabilidad emocional, temblores, rigidez muscular, aumento de la producción de lágrimas, intolerancia anormal a la luz, zumbidos en los oídos (tinnitus), palpitaciones, angina de pecho, aumento o disminución del pulso, ataque cardíaco, bajada de la tensión arterial, especialmente al levantarse al estar sentado o acostado, disminución de la irrigación sanguínea a las extremidades, mareos al ponerse de pie (síncope), sangrado nasal, sensación de opresión en el pecho, tos, inflamación de la garganta, falta o aumento del apetito, trastornos del gusto, pérdida de cabello, hinchazón de la cara y de las articulaciones, dolores musculares, hinchazón y dolor en las articulaciones (artralgia), debilidad muscular, incontinencia, dificultad o dolor para orinar, rubor facial (sofocos), fiebre (escalofríos) y pérdida del color.

Entre los efectos adversos raros, que se observan en más de uno por cada 10.000 pacientes pero en menos de uno por cada mil, se cuentan la bajada del azúcar en la sangre, depresión, sensación de intranquilidad (agitación), hormigueos y pinchazos, visión borrosa, ictus (trastornos cerebrovasculares), hinchazón laríngea, dolor abdominal, diarrea, vómitos, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, erupción

cutánea, picor o enrojecimiento de la piel, impotencia, erección dolorosa y persistente del pene, y temperatura corporal baja (especialmente en las personas de edad avanzada).

Entre los efectos muy raros, observados en menos de uno de cada 10.000 pacientes, se cuentan la disminución de los glóbulos rojos, de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre, y un aumento de las concentraciones de urea y creatinina en la sangre.

Tal vez sienta desvanecimientos o mareos al ponerse de pie si está sentado o acostado, especialmente al comienzo del tratamiento o si retoma el tratamiento después de una interrupción. Si esto ocurre, no se preocupe, pero asegúrese de no conducir, utilizar maquinarias ni realizar ninguna actividad que pueda resultar peligrosa si siente desvanecimiento. Si estos síntomas persisten o se convierten en un problema, consulte a su médico.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

## **5 CONSERVACIÓN DE DOXAZOSINA WINTHROP 4 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y DENOMINACIONES ASOCIADAS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6 INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Que contiene Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas?**

- El principio activo es mesilato de doxazosina. Cada comprimido contiene el principio activo mesilato de doxazosina, que es equivalente a 4 mg de doxazosina.
- Los demás componentes son: mezclas de preparaciones de óxido de polietileno que contienen butilhidroxitolueno (E321), celulosa microcristalina, povidona,  $\alpha$ -tocoferol, sílice coloidal anhidro y estearilfumarato de sodio. El revestimiento del comprimido contiene copolímero de ácido metacrílico, sílice coloidal anhidro, macrogol y dióxido de titanio (E171).

### **Aspecto de Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas y tamaño del envase:**

Si medicamento tiene la forma de un comprimido de liberación prolongada redondo, biconvexo y blanco. Doxazosina Winthrop 4 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas están disponibles en envases blíster de 28, 30 y 100 comprimidos.

### **Titular de la autorización de comercialización y fabricante:**

#### **Titular de la autorización de comercialización:**

[A rellenar en cada país]

#### **Fabricante:**

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Reino Unido

**Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros de la EEA con los siguientes nombres:**

[A rellenar al finalizar el procedimiento]

**Este prospecto fue aprobado en [a rellenar en cada país].**